

していることが示された。

D. 考察

前年度までのわれわれの検討により、MDS においては AML1 の機能異常により NF- κ B シグナル活性が活性化されることが明らかとなったが、今回の検討により、さらに AML1 機能異常による NF- κ B シグナルの活性化は古典的経路のみならず非古典的経路においても認められることが明らかとなった。

E. 結論

変異型 AML1 による NF- κ B シグナルの恒常的活性化が MDS の発症機構の一つであるが、AML1 機能異常は NF- κ B シグナルは複数の経路を通じて活性化されており、NF- κ B の治療標的としての可能性がさらに裏付けられた。

F. 研究発表

1. 論文発表

- Arai S, Yoshimi A, Shimabe M, Ichikawa M, Nakagawa M, Imai Y, Goyama S, and Kurokawa M.; Evi-1 is a transcriptional target of MLL oncoproteins in hematopoietic stem cells. *Blood*. in press.
- Yamazaki S, Nakamura F, Nasu R, Nannya Y, Ichikawa M, and Kurokawa M.; Haemophagocytic lymphohistiocytosis is a recurrent and specific complication of acute erythroid leukaemia. *Brit J Haematol*. in press.
- Kumano K and Kurokawa M.; The role of Runx1/AML1 and Evi-1 in the regulation of hematopoietic stem cells. *J Cell Physiol*. 2010; 222: 282-5.
- Nishimoto N, Imai Y, Ueda K, Nakagawa M, Shinohara A, Ichikawa M, Nannya Y, and Kurokawa

M.; T-cell acute lymphoblastic leukemia arising from familial platelet disorder. *Int J Hematol*. 2010; 92:194-7.

2. 学会発表

- Kataoka K, Sato T, Yoshimi A, Goyama S, Tsuruta T, Arai S, Imai Y, Kumagai K, Kubota N, Kadowaki T, and Kurokawa M.; Evi1 is a stem cell-specific regulator of self-renewal capacity in the definitive hematopoietic system. Session Type: Oral Session: The American Society of Hematology 52nd Annual Meeting, December 4-7, 2010. Orlando, Florida, USA
- Shinohara A, Imai Y, Nakagawa M, Takahashi T, Ichikawa M, and Kurokawa M.; A critical role of reactive oxygen species in the generation of megakaryocyte-erythrocyte progenitor cells. Session Type: Poster Session: The American Society of Hematology 52nd Annual Meeting, December 4-7, 2010. Orlando, Florida, USA

G. 知的財産権の出願・登録状況（予定も含む）

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし

赤芽球癆の標準的治療の確立に関する研究：ABO 不適合同種造血幹細胞移植後赤芽球癆

研究要旨

造血幹細胞移植において ABO major 不適合ドナーからの同種移植は赤芽球癆の誘因となることが知られている。その多くは貧血に対する赤血球輸血により対処されていると推定されるが、難治例に対しては、血漿交換、シクロスポリンの急速減量、ドナーリンパ球輸注、エリスロポエチン、リツキシマブ、アザチオプリンなどが報告されている。しかし、いずれの治療もその効果は実証されていない。本研究では、本邦における同種造血幹細胞移植後の赤芽球癆の発症頻度と治療の実態について調査を行いその標準的治療を確立することを目的とした。日本造血細胞移植学会との共同調査により、ABO major 不適合ドナーから同種造血幹細胞移植を受けた 2,846 例から 46 例の赤芽球癆症例を抽出した。解析により本邦の治療実態と標準的治療が明らかになるものと期待される。

A. 研究目的

造血幹細胞移植において ABO major 不適合ドナーからの同種移植は赤芽球癆（pure red cell aplasia, PRCA）の誘因となることが知られている。その機序は、ドナー赤芽球系前駆細胞に対する不適合血液型凝集素による補体依存性の破壊によるものと推定されている。発症率は ABO major 不適合移植の 20～30%で、多くはレシピエントが不適合の抗 A 抗体を有する組み合わせの場合に発症する。

既知のリスクファクターは、骨髄非破壊の前処置、同胞間移植、前述の宿主における不適合抗 A 抗体の存在、シクロスポリン、急性移植片対宿主病 (GVHD) の未発症などである。ABO 不適合造血幹細胞移植後赤芽球癆に対する治療として、その多くは貧血に対する赤血球輸血により対処されていると推定される。難治例に対しては、血漿交換、シクロスポリンの急速減量、ドナーリンパ球輸注、エリスロポエチン、リツキシマブ、アザチオプリンなどが報告されている。しかし、これらはいずれも日本国外における同種造血幹細胞移植で得られた知見である。多民族国

家ではなく、また HLA の分布が西欧とは異なる日本において施行される同種造血幹細胞移植後の赤芽球癆の実態についてはほとんど明らかにされていない。

ABO major 不適合が同種骨髄移植の成績に与える影響について、日本骨髄バンクの登録データを用いた木村らの研究報告がある。木村らは、ABO major 不適合は非血縁者間骨髄移植後の赤血球造血回復および生存率に負の影響を与えることを示した。しかし、血縁者間骨髄移植・末梢血幹細胞移植や臍帯血移植における ABO major 不適合の赤血球回復遅延に与える影響は未だ不明である。

本研究では、日本国内における ABO major 不適合同種造血幹細胞移植後に発生する赤芽球癆について、その治療内容、効果、および予後を明らかにすることを主な目的とした。

B. 研究方法

研究デザインは介入のない臨床観察研究である。日本造血細胞移植学会が管理する一元化データベースに登録された 2003 年 1 月から 2007 年 12 月までの

5年間に、ABO major 不適合ドナーから同種造血幹細胞移植を受けたすべての患者から、好中球数の回復が得られているにもかかわらず網赤血球数の回復が遅延した症例で、かつ移植後100日以内の死亡あるいは6ヵ月以内の原病の再発がみられない症例のコホートを作成した。移植施設に一次アンケートを送付し、当該症例が赤芽球癆と診断されているかどうかを尋ね、二次アンケート調査により臨床経過について詳細なデータを集積した。なお、本研究は秋田大学大学院医学系研究科倫理委員会および日本造血細胞移植学会登録一元管理委員会の承認を得ている。

C. 研究結果

ABO major 不適合ドナーから同種造血幹細胞移植を受けた2,846例から、赤芽球癆の疑われる145症例のコホートを作成した。一次アンケート調査の結果、48例が赤芽球癆と診断されていた（回答率68.3%）。二次アンケート調査により、赤芽球癆症例46例のCRFを回収した。

赤芽球癆と診断された症例の基礎疾患、臨床病期、赤芽球癆の診断時期、治療内容、効果、予後などに関する解析結果の概要について、平成23年2月4日に開催された特発性造血障害に関する調査研究班々会議において報告した。その詳細について現在解析を進めている。

D. 考察

本研究により、ABO major 不適合ドナーからの同種造血幹細胞移植後に発生する赤芽球癆について、国内外で最大規模のコホートを作成することができた。本疾患に対する治療実態、その効果および長期予後について明らかになるものと考えられる。

E. 結論

本研究はABO major 不適合ドナーからの同種造血幹細胞移植に発生する赤芽球癆の治療指針および今後の研究の方向性を与えるであろうと期待される。

F. 研究発表

1. 論文発表

- Guo YM, Ishii K, Hirokawa M, Tagawa H, Ohyagi H, Michishita Y, Ubukawa K, Yamashita J, Ohteki T, Onai N, Kawakami K, Xiao W, Sawada K. CpG-ODN 2006 and human parvovirus B19 genome consensus sequences selectively inhibit growth and development of erythroid progenitor cells. *Blood*. 2010 Jun 3;115(22):4569-79.
- Guo YM, Hirokawa M, Takahashi N, Fujishima M, Fujishima N, Komatsuda A, Tagawa H, Ohyagi H, Michishita Y, Ubukawa K, Hebiguchi M, Xiao W, Sawada K. Delayed addition of tumor necrosis factor (TNF) antagonists inhibits the generation of CD11c+ dendritic cells derived from CD34+ cells exposed to TNF-alpha. *Int J Hematol*. 2010 Jan;91(1):61-8.
- Hirokawa M, Sawada K, Fujishima N, Kawano F, Kimura A, Watanabe T, Arai A, Matsui T, Nakao S, Urabe A, Omine M, Ozawa K. Acquired pure red cell aplasia associated with malignant lymphomas: a nationwide cohort study in Japan for the PRCA Collaborative Study Group. *Am J Hematol*. 2009 Mar;84(3):144-8.

2. 学会発表

- 道下吉広, 安倍由紀子, 藤島直仁, 藤島眞澄, 奈良美保, 郭永梅, 鶴生川久美, 斎藤宏文, 高橋直人, 廣川誠, 澤田賢一: 後天性慢性赤芽球癆における γ δ T細胞レパトリーの変化とそのメカニズム。第72回日本血液学会学術集会, 横浜, 2010.9.24-26

G. 知的財産の出願・登録状況

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし

成人再生不良性貧血における免疫病態マーカーの意義を明らかにするための多施設共同前方視的臨床試験

研究分担者 中尾 眞二（金沢大学医薬保健研究域医学系細胞移植学 教授）

研究要旨

新規発症の再生不良性貧血患者を対象として、PNH型血球の増加、抗DRS-1抗体および抗モエシン抗体の有無を検索し、これらのマーカーと免疫抑制療法に対する反応性との関係を明らかにするための多施設共同臨床試験を実施した。いずれのマーカーについても、陽性例と陰性例の間で、治療開始から6ヵ月後の奏効率に有意差は認められなかった。また、2年全生存率においても両群間で差は認められなかった。しかし、いずれのマーカーも保有しない例における6ヵ月時点での奏効率（47%）は、いずれか一つ以上のマーカーを保有している例の奏効率（67%）に比べて低い傾向がみられた（ $p=0.11$ ）。

A. 研究目的

新規発症の再生不良性貧血患者を対象として、治療前の血液におけるPNH型血球の増加、抗DRS-1抗体および抗モエシン抗体の存在と、免疫抑制療法に対する反応性との関係を明らかにし、これらが再生不良性貧血に対する免疫抑制療法の効果を予測するマーカーとなり得るか否かを検証する。

B. 研究方法

1) 主要評価項目

各マーカーの有無による有効率の差

2) 対象患者

Stage 3～5の再生不良性貧血と診断された患者で、HLA適合同胞ドナーからの同種骨髄移植を受けられないか、またはHLA適合ドナーがいても免疫抑制療法を希望する患者。

3) 試験デザイン

オープン試験

FAXによる中央登録方式

4) 試験の概要

①本試験への参加に文書で同意が得られた患者より、治療前にEDTA血10 mLを採血し、PNH型血球・抗DRS-1抗体および抗モエシン抗体を測定。

②ATG+シクロスポリン（±G-CSF）による免疫抑制療法を施行。

③治療開始から3か月経過した時点で中間治療効果判定を実施し、全く反応がない例に対しては酢酸メテノロン 20 mg/日を追加。

④治療開始から6か月経過した時点で最終治療効果判定を実施。

⑤以後、5年間追跡調査を実施。

5) 試験登録期間

平成18年4月～平成21年3月

（倫理面への配慮）

① 試験参加施設は各施設の臨床試験審査委員会の承認を得た。

② 登録患者に対しては連結可能匿名化を行い、患者個人情報の保護に努めた。

C. 研究結果

本臨床試験には 50 施設から 110 例の登録があった。男女比は 58 : 62、年齢の中央値は 58 才（16 才～75 才）であった。

このうち 2 例は試験開始後登録が取り消されたため、以下の解析は 108 例を対象とした。

PNH 型血球陽性例は全体の 75%であった。重症度別では stage 3 が 87%、stage 4 が 72%、stage 5 が 57%であった。男女別では差を認めなかったものの、年齢別では 10 代の陽性率 (50%) が低い傾向にあった。

抗 DRS-1 抗体陽性率は 35%、抗モエシン抗体陽性率は 37%であった。また、PNH 型血球陰性例 (n=39) に限ると、抗 DRS-1 抗体陽性率は 28%、抗モエシン抗体陽性率は 14%であり、少なくともどちらか一方を保有する例は 31%であった。

各マーカー別の 6 か月時点での奏効率および 2 年全生存率を表に示す。

	奏効率		全生存率	
	陽性	陰性	陽性	陰性
PNH 型血球	63%	63%	88%	96%
抗 DRS-1 抗体	67%	61%	86%	92%
抗モエシン抗体	57%	60%	87%	92%

PNH 型血球陽性例と陰性例との間で、治療開始から 6 か月後の治療効果を比較したところ、従来のレトロスペクティブな解析結果とは異なり、両群間に有意な差は認められなかった。

また、抗 DRS-1 抗体および抗モエシン抗体の有無による治療効果の差を、治療開始から 6 か月時点で検討したところ、陽性・陰性群間で有意な差は認められなかった。同様に、いずれの群間比較でも 2 年全生存率に有意差は認められなかった。

なお、いずれのマーカーも保有しない例の 6 か月時点での奏効率 (47%) は、いずれか一つ以上のマーカーを保有している例の奏効率 (67%) に比べて低い傾向にあった (p=0.11)。

6 か月時点で有効と判断された 61 例のうち、PNH 型血球陽性の 46 例中 6 例 (13%)、陰性の 15 例中 4 例 (27%) では、3 か月時点での中間評価が無効であったためメテノロンが追加されていた。

D. 考察

以前の後方視的検討に比べて、PNH 型血球陽性例における反応率が低かった原因は不明であるが、免疫抑制作用が不十分であった可能性や、治療までの実際の罹病期間が、見かけの罹病期間よりも長かった可能性、などが考えられる。

一方、後方視的検討における PNH 型血球陰性例の 6 か月時点での反応率 (40%) に比べて、PNH 型血球陰性例の反応率が 70%と高かったのは、4 ヶ月目から追加されたメテノロンが奏効した可能性が考えられる。

E. 結論

今回実施した臨床試験では、PNH 型血球・抗 DRS-1 抗体・抗モエシン抗体などの免疫病態と関連する検査所見が、再生不良性貧血に対する免疫抑制療法の効果判定に役立つという証拠は得られなかった。

今後、2～5 年時点での failure free survival に両群間で差がないかを検討する必要がある。

F. 研究発表

1. 論文発表

- Qi Z, Takamatsu H, Espinoza JL, Lu X, Sugimori N, Yamazaki H, Okawa K, Nakao S. Autoantibodies specific to hnRNP K: a new diagnostic marker for immune pathophysiology in aplastic anemia. *Ann Hematol*, 89:1255-1263, 2010
- Katagiri T, Qi Z, Ohtake S, Nakao S. GPI-anchored protein-deficient T cells in patients with aplastic anemia

and low-risk myelodysplastic syndrome: implications for the immunopathophysiology of bone marrow failure.

Eur J Haematol, 2010

2. 学会発表

- Diagnosis of PNH-type cells positivity in bone marrow failure patients using a PNH-scoring system.

Sugimori, N, Yamazaki H, Kiyu Y, Katagiri T, Sugimori

C, Nakao S. 第72回日本血液学会学術総会、2010

年9月25日 横浜

G. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得

特願 2010-275878 : PNH型白血球の検出方法

平成22年12月10日出願

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

分担研究報告書

小児の骨髄不全と骨髄異形成症候群に関する研究

研究分担者 中畑 龍俊（京都大学大学院研究科発達小児科学）
真部 淳（聖路加国際病院小児科）

研究要旨

先天性骨髄不全を扱う4つの研究班（先天性赤芽球癆：Diamond Blackfan 貧血、先天性角化不全症：Dyskeratosis congenita:DC、遺伝性鉄芽球性貧血、および Congenital dyserythropoietic anemia : CDA）の4班の合同アンケートにより、2000年1月以降の症例として DBA 132例、DC 34例、遺伝性鉄芽球性貧血 5例、CDA 17例が把握された。これらの症例の二次調査ならびに遺伝子診断を行うことにより、本邦におけるこれら先天性骨髄不全の全体像が明らかになってきている。また先天性造血不全を扱う他の研究班と合同でシンポジウムを行われ、検体の送付、保存など共通の基盤を整備する必要性が指摘された。

A. 研究目的

小児期の骨髄不全の多くは先天要因を有する先天性骨髄不全（inherited bone marrow failure: iBMF）であるが、その多くで遺伝子異常が明らかになってきた。すなわち、

1) DC (Dyskeratosis congenita)

DKC1、TERC、TERT : Telomere の短縮

2) SDS (Shwachman-Diamond 症候群)

SBDS : ribosome 機能の破綻

3) FA (Fanconi 貧血)

13種類の遺伝子同定 : DNA 修復の異常

4) DBA (Diamond-Blackfan 貧血)

RPS19、RPS24 : ribosome 機能の破綻

5) KS (Kostmann 症候群)

ELA2、HAX1、WASP : Elastase? Mitochondria?

などである。

小児において再生不良性貧血など、骨髄不全症例を診療するにあたり、これらの先天疾患をスクリーニングすることの臨床的な意義は大きい。すなわち、

1) 骨髄移植レジメンの決定（治療毒性）

2) 同胞ドナーの検索

3) iBMF では ATG は効果がない

4) iBMF の一部では androgen が効果あり

5) iBMF では移植後固形腫瘍の発症に注意を要する

6) 遺伝相談（着床前診断を含む）

などがあげられる。

B. 研究方法

先天性赤芽球癆 (Diamond Blackfan 貧血 : DBA) (主任 : 伊藤悦朗)、先天性角化不全症 (DC) (主任 : 小島勢二)、遺伝性鉄芽球性貧血 (主任 : 張替秀郎)、および Congenital dyserythropoietic anemia (CDA) (主任 : 真部淳) の4つの研究班合同で全国アンケート調査を行った。

また、先天性造血不全を扱う他の研究班と合同でシンポジウムを行い、情報交換を行うとともに、問題点を討議した。

C. 研究結果

アンケート調査により DBA 132 例、DC 34 例、遺伝性鉄芽球性貧血 5 例、CDA 17 例が把握された。

平成 23 年 2 月 5 日に小児血液学会理事長の水谷修紀（東京医科歯科大学）と CDA 研究班班長の眞部淳を世話人として先天性造血不全シンポジウムを千葉県で行った。1. 遺伝性鉄芽球性貧血の診断分類と治療法の確立：大場理恵、張替秀郎（東北大学血液免疫科）、2. 先天性巨大血小板性血小板減少症：國島伸治（名古屋医療センター臨床研究センター高度診断研究部）、3. リバージョン・モザイク型 Fanconi 貧血の診断と臨床：矢部みはる、矢部普正（東海大学医学部細胞移植科）、4. 造血不全症における血球テロメア長の測定意義：坂口大俊（名古屋大学小児科）、5. Shwachman-Diamond 症候群の病態：渡邊健一郎（京都大学大学院発達小児科学）、6. サラセミア疾患の胎児診断に向けての母体血中有核赤血球の分離・同定法（レクチン法）の最適化：大坂享史（国立成育医療センター研究所周産期病態研究部）、7. 重症先天性好中球減少症（Severe congenital neutropenia, SCN）：中村和洋（広島大学大学院医歯薬学総合研究科小児科学）、8. Ataxia Telangiectasia と細胞分化、腫瘍化の関連：高木正稔（東京医科歯科大学大学院発生発達病態学）、9. 先天性赤芽球癆（Diamond Blackfan 貧血）の効果的診断法の確立に関する研究：伊藤悦朗（弘前大学小児科）、10. 本邦における Congenital dyserythropoietic anemia(CDA)の責任遺伝子の解析：土居崎小夜子（名古屋大学小児科）、神谷尚宏（聖路加国際病院）、11. 先天性顆粒放出異常症

石井栄一（愛媛大学大学院小児医学）、12. i P S 細胞を用いた、先天性造血不全疾患の解析への取り組み：丹羽 明（京都大学 i P S 細胞研究所）の 12 演題が発表された。検体の送付、保存など共通の基盤を整備する必要性が討議された。

D. 考察

現在、各症例についての詳細な二次調査ならびに遺伝子検索が開始されたところであるが、本研究により、本邦における先天性骨髄不全の全体像が初めて明らかになると考えられる。その結果に基づき、国内における先天性骨髄不全の取り扱いが決定されるであろう。

2009 年 2 月に開始された小児血液学会の中央診断を組み込んだ骨髄不全および骨髄異形成症候群の全例登録研究は順調に登録数が増加し、300 例を超えている。上記の遺伝子検索研究と融合させることにより、これらの症例の前方視的な診断・追跡が可能となるであろう。

先天性造血不全の研究は近年大きく進歩し、国内の発症例も多くが把握され、遺伝子診断に付されるようになってきた。今後は疾患横断的な検体送付、保存などを整備して行く必要がある。

E. 結論

本研究により、国内における先天性骨髄不全の取り扱いが決定される見通しが立ったと考えられる。

F. 研究発表

1. 論文発表

- Yamanaka Y, Kitano A, Takao K, Prasansuklab A, Mushiroda T, Yamazaki K, Kumada T, Shibata M, Takaoka Y, Awaya T, Kato T, Abe T, Iwata N, Miyakawa T, Nakamura Y, Nakahata T, Heike T.: Inactivation of fibroblast growth factor binding protein 3 causes anxiety-related behaviors. *Mol Cell Neurosci*. 2010; 46(1): 200-12.
- Matsuse D, Kitada M, Kohama M, Nishikawa K, Makinoshima H, Wakao S, Fujiyoshi Y, Heike T, Nakahata T, Akutsu H, Umezawa A, Harigae H, Kira J,

- Dezawa M.: Human umbilical cord-derived mesenchymal stromal cells differentiate into functional Schwann cells that sustain peripheral nerve regeneration. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2010; 69(9):973-85.
- Kumada T, Yamanaka Y, Kitano A, Shibata M, Awaya T, Kato T, Okawa K, Abe T, Oshima N, Nakahata T, Heike T.: Ttyh1, a Ca(2+)-binding protein localized to the endoplasmic reticulum, is required for early embryonic development. *Dev Dyn.* 2010; 239(8): 2233-45.
 - Matsuda K, Taira C, Sakashita K, Saito S, Tanaka-Yanagisawa M, Yanagisawa R, Nakazawa Y, Shiohara M, Fukushima K, Oda M, Honda T, Nakahata T, Koike K. : Long-term survival after nonintensive chemotherapy in some juvenile myelomonocytic leukemia patients with CBL mutations, and the possible presence of healthy persons with the mutations. *Blood* 2010; 115(26): 5429-31.
 - Kuroda Y, Kitada M, Wakao S, Nishikawa K, Tanimura Y, Makinoshima H, Goda M, Akashi H, Inutsuka A, Niwa A, Shigemoto T, Nabeshima Y, Nakahata T, Nabeshima Y, Fujiyoshi Y, Dezawa M.: Unique multipotent cells in adult human mesenchymal cell populations. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2010; 107(19): 8639-43.
 - Mizushima Y, Taki T, Shimada A, Yui Y, Hiraumi Y, Matsubara H, Watanabe M, Watanabe KI, Kamitsuji Y, Hayashi Y, Tsukimoto I, Kobayashi R, Horibe K, Tawa A, Nakahata T, Adachi S.: Prognostic significance of the BAALC isoform pattern and CEBPA mutations in pediatric acute myeloid leukemia with normal karyotype: a study by the Japanese Childhood AML Cooperative Study Group. *Int J Hematol.* 2010; 91: 831-837.
 - Kubota M, Adachi S, Usami I, Okada M, Kitoh T, Shiota M, Taniguchi Y, Tanizawa A, Nanbu M, Hamahata K, Fujino H, Matsubara K, Wakazono Y, Nakahata T.: Characterization of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura in Japanese children: a retrospective multi-center study. *Int J Hematol.* 2010; 91(2):252-257.
 - Takeuchi M., Kimura S., Kuroda J., Ashihara E., Kawatani M., Osada H., Umezawa K., Yasui E., Imoto M., Tsuruo T., Yokota A., Tanaka R., Nagao R., Nakahata T., Fujiyama Y., Maekawa T.: Glyoxalase-I is a novel target against Bcr-Abl⁺ leukemic cells acquiring stem-like characteristics in a hypoxic environment. *Cell Death and Defferentiation* 2010; 17:1211-1220.
 - Mizuno Y., Chang H., Umeda K., Niwa A., Iwasa T., Awaya T., Fukada S., Hiroshi Yamamoto H., Yamanaka S., Nakahata T., Heike T.: Generation of skeletal muscle stem/progenitor cells from murine induced pluripotent stem cells. *FASEB J.* 2010; 24: 2245-2253.
 - Kato I, Umeda K, Awaya T, Yui Y, Niwa A, Fujino H, Matsubara H, Watanabe KI, Heike T, Adachi N, Endo F, Mizukami T, Nunoi H, Nakahata T, Adachi S.: Successful treatment of refractory donor lymphocyte infusion-induced immune-mediated pancytopenia with rituximab. *Pediatr Blood Cancer.* 2010; 54: 329-331.
 - Sakai H, Ito S, Nishikomori R, Takaoka Y, Kawai T, Saito M, Okafuji I, Yasumi T, Heike T, Nakahata T. : A case of early-onset sarcoidosis with a six-base deletion in the NOD2 gene. *Rheumatology (Oxford).* 2010; 49: 194-196.
 - Suzuki N, Yumura-Yagi K, Yoshisa M, Hara J, Nishimura S, Kudoh T, Tawa A, Usami I, Tanizawa A, Hori H, Ito Y, Miyaji R, Oda M, Kato K, Hamamoto K, Osugi Y, Hashii Y, Nakahata T, Horibe K: Outcome of childhood acute lymphoblastic leukemia with induction failure treated by the Japan Association of Childhood

Leukemia Study (JACLS) ALL F-protocol. Pediatric Blood & Cancer. 2010; 54(1):71-78.

- 浅井康一、井澤和司、納富誠司郎、大野光洋、北村律子、矢野潤、加藤文英、菊池清、足立壮一、中畑龍俊：骨髄移植後、RS ウイルス感染を契機に特発性器質化肺炎と考えられる肺合併症を呈した Down 症候群の 1 例. 小児科臨床 Vol.63 No.8 1803(107)-1807(111), 2010
- 中畑龍俊：iPS 細胞と遺伝性疾患（特集 臨床遺伝学の進歩と日常診療. 遺伝性疾患の新しい治療と今後期待される治療研究）日本医師会雑誌（第 139 巻第 3 号）632-634, 2010
- 中畑龍俊：増血因子と臨床応用. 臨床検査（第 54 巻第 6 号）623-629, 2010

2. 学会発表

- 中畑龍俊：iPS 細胞を用いた今後の医療;第 18 回長崎細胞移植研究会, 2010 年 2 月 5 日,長崎市
- 中畑龍俊：iPS 細胞を用いた今後の医療;第 47 回日本小児神経学会近畿地方会, 2010 年 2 月 13 日,大津市
- 中畑龍俊：疾患特異的 iPS 細胞を用いた今後の医療;第 16 回西日本小児がんセミナー,2010 年 2 月 27 日,大阪市
- 中畑龍俊：iPS 細胞を用いた今後の医療;横浜内科学会例会,010 年 3 月 3 日,横浜市
- 中畑龍俊：疾患特異的 iPS 細胞を用いた今後の医療;第 12 回外科分子細胞治療研究会,2010 年 4 月 8 日,名古屋市
- 中畑龍俊：iPS 細胞を用いた今後の医療;第 22 回大阪造血幹細胞疾患研究会, 2010 年 6 月 25 日,大阪市
- 中畑龍俊：iPS 細胞を用いた今後の医療;第 6 回医学生・若手医師のための小児診療最前線～新生児医療から高度先端医療・移植医療まで～,2010 年 6 月 26 日,大阪市
- 中畑龍俊：iPS 細胞を用いた今後の医療;Cell Biology Summer Meeting(CBSM) 2010（細胞生物学から再生を考える）,2010 年 7 月 3-4 日,神奈川県足柄下郡
- 中畑龍俊：iPS 細胞を用いた今後の医療;第 40 回九州小児外科学研究会,2010 年 8 月 28 日,博多市
- 中畑龍俊：iPS 細胞を用いた今後の医療;第 55 回日本輸血・細胞治療学会中国四国支部例会,2010 年 9 月 11 日,米子市
- 中畑龍俊：iPS 細胞などの幹細胞を用いた再生医療;平成 22 年度愛媛大学再生医学セミナー,2010 年 10 月 2 日,松山市
- 中畑龍俊：iPS 細胞を用いた今後の医療;第 62 回和歌山市医師会医学会総会, 2010 年 10 月 23 日,和歌山市
- 中畑龍俊：iPS 細胞を用いた今後の医療;京都大学「医学領域」産学連携推進機構第 3 回産学情報交流会,2010 年 2 月 15 日,東京都
- 中畑龍俊：小児における再生医療の展望;第 113 回日本小児科学会学術集会, 2010 年 4 月 23-25 日,盛岡市
- 中畑龍俊：Various clinical applications of human induced pluripotent stem cells(iPS cells); 第 16 回日本遺伝子治療学会学術集会, 2010 年 7 月 1-3 日,宇都宮市
- 中畑龍俊：iPS 細胞を用いた今後の医療;第 24 回日本手術看護学会年次大会,2010 年 9 月 17 日-18 日,京都市
- 中畑龍俊：再生医療とレチノイド（1. iPS 細胞）; 第 21 回日本レチノイド研究会学術集会,2010 年 11 月 13-14 日,大阪市
- 中畑龍俊：iPS 細胞の臨床展開;第 31 回日本臨床薬理学会年会,2010 年 12 月 1-3 日,京都市
- 中畑龍俊、伊藤守：再生医療の基礎研究に有用な

ヒト化動物;第 57 回日本実験動物学会総会 シンポジウム 3 (テーマ:再生医療の幕を開く動物実験), 5月 12-14 日,京都市

- 中畑龍俊: CAPS に対する細胞分子生物的手法を用いた診療基盤技術の開発;難治性疾患克服研究推進事業研究成果発表会「難治性疾患克服研究の成果と今後」, 5月 23 日,東京都
- 矢部普正、小原明、大賀正一、小林良二、土田昌宏、中畑龍俊、別所文雄、麦島秀雄、小島勢二: 小児再生不良性貧血に対する代替ドナー移植前処置の検討;Thymoglobulin in Childhood Aplastic Anemia: The Dose of Thymoglobulin, 第 32 回日本造血細胞移植学会総会,2010 年 2 月 19-20 日,浜松市
- 丹羽明、齋藤潤、加藤格、大嶋宏一、百瀬大、高橋和利、末盛博文、中辻憲夫、山中伸弥、平家俊男、中畑龍俊: ヒト ES/iPS 細胞からの試験管内造血系を用いた分化過程の解析;第 9 回日本再生医療学会総会,2010 年 3 月 18-19 日,広島市
- 中畑龍俊: 疾患特異的 iPS 細胞を用いた今後の医療;第 47 回日本臨床分子医学会学術集会,2010 年 4 月 10-11 日,東京都
- 中畑龍俊: Derivation of Engraftable Myogenic Precursors from Murine ES/iPS cells and Generation of Disease-specific iPS cells from Patients with Duchenne Muscular dystrophy(DMD) and Other Diseases;51st Annual Meeting of the Japanese Society of Neurology(第 51 回日本神経学会総会) Symposium 7(The Forefront of Regenerative Medicine Research), 5 月 20-22 日,東京都
- 中畑龍俊: iPS 細胞と疾患モデル細胞. (ミニシンポジウム 1: 血液免疫関連疾患と iPS 細胞);第 31 回日本炎症・再生医学会,2010 年 8 月 5-6 日,東京都
- 西小森隆太、田中尚子、井澤和司、酒井秀政、村田祐樹、横山宏司、阿部純也、田中孝之、齋藤潤、河合朋樹、八角高裕、中畑龍俊、平家俊男: 抗 IL-1 療法 (ワークショップ 2: サイトカインを標的とした病態制御の可能性);第 31 回日本炎症・再生医学会,2010 年 8 月 5-6 日,東京都
- 栗屋智就、張璽、水野雄太、丹羽明、加藤竹雄、深田宗一朗、山元弘、山中伸弥、中畑龍俊、平家俊男: マウス胚性幹細胞および誘導多能性幹細胞からの骨格筋幹/前駆細胞の誘導と移植効果(ワークショップ 7: 組織幹細胞による臓器再生);第 31 回日本炎症・再生医学会,2010 年 8 月 5-6 日,東京都
- 丹羽明、齋藤潤、加藤格、大嶋宏一、末盛博文、平家俊男、中畑龍俊: ヒト ES/iPS 細胞からの in vitro 二次元無血清造血誘導における、分化過程の経時的解析;第 31 回日本炎症・再生医学会,2010 年 8 月 5-6 日,東京都
- Itaru Kato, Akira Niwa, Toshio Heike, Megumu Saito, Satoshi Saida, Hisanori Fujino, Katsutsugu Umeda, Souichi Adachi, Mamoru Ito, Fumihiko Ishikawa, Tatsutoshi Nakahata: A novel therapy for ALL by targeting the extramedullary sites; 第 72 回日本血液学会学術集会,2010 年 9 月 24-26 日,横浜市
- Tatsuya Morishima, Ken-Ichiro Watanabe, Akira Niwa, Hisanori Fujino, Souichi Adachi, Tatsutoshi Nakahata: Neutrophil differentiation from human induced pluripotent stem(iPS) cells for disease investigation;第 72 回日本血液学会学術集会,2010 年 9 月 24-26 日,横浜市
- Akira Niwa, Toshio Heike, Katsutsugu Umeda, Koichi Ohima, Itaru Kato, Hirofumi Suemori, Megumu Saito, Tatsutoshi Nakahata: Tracing the developmental route from human ESC/iPSCs to blood via mesoderm in Serum-free 2D culture,第 72 回日本血液学会学術集会, 2010 年 9 月 24-26 日,横浜市
- Nao Yoshida, Shinsuke Hirabayashi, Yuji Zaike, Masahiro Tsuchida, Ayami Yoshimi, Atsuko Masunaga, Masahumi Ito, Yoshitoshi Otsuka, Seiji Kojima,

- Kenichi Koike, Tatsutoshi Nakahata, Atsushi Manabe: A prospective registration of 75 children with juvenile myelomonocytic leukemia;第72回日本血液学会学術集会,2010年9月24-26日,横浜市
- Miyuki Tsumura, Satoshi Okada, Hidemasa Sakai, Ryuta Nishikomori, Yoko Mizoguchi, Shin'ichiro Yasunaga, Motoaki Ohtsubo, Toshio Heike, Tatsutoshi Nakahata, Yoshihiro Takihara, Masao Kobayashi: Identification of novel mutation in STAT1 and molecular pathogenesis of MSMD;第72回日本血液学会学術集会,2010年9月24-26日,横浜市
 - 中畑龍俊:白血病治療の進歩と今後の展望. 第52回日本小児血液学会総会・第26回日本小児がん学会学術集会(特別企画 叡智の結果—過去、現在、そして未来へ);2010年12月17-19日,大阪市
 - 小嶋千明、永井亜矢子、久保田優、足立壮一、渡邊健一郎、中畑龍俊:小児がん経験者の肥満・メタボリックシンドローム;第26回日本小児がん学会学術集会,2010年12月17-19日,大阪市
 - 高橋良博、末延聡一、長谷川大一郎、金田真、鈴木信寛、吉田真、西村真一郎、河崎裕英、八木啓子、堀部敬三、堀浩樹、原純一、小田慈、中畑龍俊、工藤享(日本小児白血病研究会 JACLS): JACLS ALL-97、-02 研究におけるダウン症候群に併発した急性リンパ性白血病の臨床的検討;第52回日本小児血液学会総会,2010年12月17-19日,大阪市
 - 高橋良博、今村俊彦、宇佐美郁哉、小阪嘉之、加藤剛二、河崎裕英、八木啓子、堀部敬三、堀浩樹、原純一、小田慈、中畑龍俊、工藤享(日本小児白血病研究会 JACLS): JACLS ALL-02 研究における standard risk 群の予後因子解析;第52回日本小児血液学会総会,2010年12月17-19日,大阪市
 - 加藤格、丹羽明、平家俊男、斎藤潤、才田聡、森嶋達也、藤野寿典、梅田雄嗣、足立壮一、伊藤守、石川文彦、中畑龍俊:白血病細胞と髄外微小環境の
 - 解明;第16回西日本小児がんセミナー,2010年2月27日,大阪市
 - 中畑龍俊:疾患特異的 iPS 細胞を用いた今後の医療;第20回遺伝医学セミナー 2010年9月4日,吹田市
 - 加藤格、丹羽明、平家俊男、斎藤潤、才田聡、森嶋達也、藤野寿典、足立壮一、伊藤守、石川文彦、中畑龍俊:白血病髄外微小環境の解析;第14回京都分子血液フォーラム,2010年9月18日,京都市
 - 中畑龍俊:iPS 細胞と再生医療. 奈良女子大学講演会;2010年11月7日,奈良市
 - 中畑龍俊:患者 iPS 細胞を用いた今後の医療;第500回医学研修の日,2010年11月27日,横浜市
 - 中畑龍俊:臨床の立場から見た、再生・細胞医療に期待すること;NEDO 再生医療技術戦略調査事業第2回委員会,2010年12月15日,東京都
 - Kodera Y, Yamamoto K, Kato S, Harada M, Kanda Y, Hamajima N, Asano S, Ikeda Y, Imamura M, Kawa K, Morishima Y, Nakahata T, Tanimoto M, Dohy H, Tanosaki R, Shiobara S, Sung-Won Kim, Nagafuji K, Hino M, Miyamura K, Suzuki R; Safety and Risk of Allogenic Peripheral Blood Stem Cell Donation: The Comprehensive Report of Nation-Wide Consecutively Pre-Registered 3, 264 Family Donor Survey In 10 years Project by Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation. 52nd Annual Meeting of the AMERICAN SOCIETY of HEMATOLOGY, December4-7, 2010, Orland, Florida, USA
 - Mizoguchi Y, Tsumura M, Okada S, Sakai H, Nishikomori R, Yasunaga S, Ohtsubo M, Murata T, Obata H, Yasumi T, Heike T, Nakahata T, Takihara Y, Kobayashi M: A novel Mutation K673R in STAT1 impaired the STAT1 signal transduction in a dominant-Negative manner identified in a Japanese boy with MSMD. 52nd Annual Meeting of the AMERICAN

SOCIETY of HEMATOLOGY, December4-7, 2010,
Orland, Florida,USA

- Kato I, Niwa A, Saito M, Fujino H, Saida S, Hiramatsu H, Oshima K, Ito M, Adachi S, Heike T, Nakahata T: Establishment of a novel CNS infiltrated xenograft model through engraftment of patient-derived acute lymphoblastic leukemic cell into NOD/SCID/ γ cnull mouse. 52nd Annual Meeting of the AMERICAN SOCIETY of HEMATOLOGY, December4-7, 2010, Orland, Florida,USA

G. 知的財産権の出願・登録状況（予定も含む）

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし

骨髄異形成症候群の国際的予後因子作成事業

研究分担者 宮崎 泰司（長崎大学医歯薬学総合研究科 教授）

研究要旨

骨髄異形成症候群（Myelodysplastic syndromes, MDS）は造血幹細胞の異常に起因するクローン性造血障害だが、病型によって予後は大きく異なり臨床的な対応を決定する上で症例ごとの予後予測が極めて重要である。これまでは1997年に発表された International prognostic scoring system (IPSS) が幅広く用いられてきたが、この度、国際共同研究として IPSS 改訂作業が実施されている。16 のグループより 8800 例を超える症例データが収集され予後との関連が検討されている。日本も本班を中心としてこの国際共同研究に参加した。

A. 研究目的

MDS は症例の病型のみでは精密な予後を予測できず、個々の例に対する臨床的対応を決定するためには病型以外の予後予測システムが必要となる。種々の予後予測システムの中で1997年に発表された IPSS が世界的にも広く用いられ、国内でも実臨床の現場や新薬開発の臨床試験などで活用されているが、染色体をなじめとするデータ解析が進み、IPSS の問題点も指摘されてきた。とくに、予後良好と考えられる低リスク群の症例についてはさらに分類が可能であるとの意見が多かった。そこで、IPSS で採用されたものよりさらに詳細な染色体データなど新たな因子を含めた形で新しい MDS 予後予測システムを開発することとなった。多くの因子を用いての解析を目指すため、多数例を収集する必要がある。そのために本研究は国際共同研究となっている。日本からも本班を中心としてこの研究に参加している。

B. 研究方法

本研究は国際的な MDS 研究組織である MDS foundation がとりまとめ役を担っている。日本のデー

タは、本班参加施設より MDS 症例のデータベースを提供いただき、長崎大学にてそれを取りまとめて日本 MDS データとした。その際、症例の対応表は長崎大学へ提出されず、対応表のない連結可能匿名化のデータとして長崎大学が取りまとめることとした。世界各国のグループからのデータは本班と同様に対応表の無い連結可能匿名化データとして MDS foundation が契約している統計解析会社（ClinSmart）へ提出された。そこでまとめられたデータはオランダグループの疫学担当者に渡され、そこで中心的な解析が実施された。また、染色体解析チームが別途作られ、染色体と予後の関連について詳細な検討がなされた。全体のデータ解析に関しては、解析チームが作られそこでの解析結果を各国の代表からなる研究者グループが議論して最終版とすることとなった。

（倫理面への配慮）

本研究は「疫学研究の倫理指針」に則り、国内データのとりまとめ役となった長崎大学医歯薬学総合研究科において倫理委員会の審査を受け、承認が得られている。

C. 研究結果

2009年12月、2010年12月に米国で研究者グループによる会議が開かれ進捗報告と今後の方針が話し合われた。その間は電子メールによる症例のデータ質問、解析方法に関する議論がなされた。2010年12月の時点で16グループより8800例を超える症例データが提出されている。染色体に関しても、予後の異なる5グループに層別可能な染色体リスクの原案が提唱され、核型と予後、無白血病期間に関して新たなデータが示された。全体の解析においてもMDSを5群に分類する新しい予後予測システムが提案されたところである。今後、このスコアリングシステムについてそれぞれの研究者から意見が提出され、最終版へ向けての調整が行われる予定である。

D. 考察

MDSでは症例ごとの極めて多彩な臨床像に対応するため、より精密な予後予測システムが不可欠である。今回、IPSSで問題とされてきたポイントを考慮し、新たなシステムの素案が作られた。今後、最終版へ向けての議論がなされるが、8800例を超える膨大なデータベースは例えば民族間のMDS病態の差など様々な研究に利用可能である。新たな予後予測システムによってよりよい臨床的対応が期待できると同時にこの分野の一層の病態解析が望まれる。

E. 結論

新たなMDS予後予測システム作成に対して、国内を代表して本班から貢献できた。今後、新たなシステム作成に向けての更なる国際協力が重要である。

F. 研究発表

1. 論文発表

● Yamashita Y, Yuan J, Suetake I, Suzuki H, Ishikawa Y,

Choi YL, Ueno T, Soda M, Hamada T, Haruta H, Takada S, Miyazaki Y, Kiyoi H, Ito E, Naoe T, Tomonaga M, Toyota M, Tajima S, Iwama A, Mano H. : Array-based genomic resequencing of human leukemia. ,2010;29(25):3723-3731.

- Matsuda A, Germing U, Jinnai I, Araseki K, Kuendgen A, Strupp C, Iwanaga M, Miyazaki Y, Hata T, Bessho M, Gattermann N, Tomonaga M : Differences in the distribution of subtypes according to the WHO classification 2008 between Japanese and German patients with refractory anemia according to the FAB classification in myelodysplastic syndromes. *Leuk Res* ,2010;34(8):974-980.
- Iwanaga M, Hsu WL, Soda M, Takasaki Y, Tawara M, Joh T, Amenomori A, Yamamura M, Yoshida Y, Koba T, Miyazaki Y, Matsuo T, Preston DL, Suyama A, Kodama K, Tomonaga M. Risk of Myelodysplastic Syndromes in People Exposed to Ionizing Radiation: a Retrospective Cohort Study of Nagasaki Atomic Bomb Survivors. *J Clin Oncol*,2011; 29(4):428-434.
- Ando K, Miyazaki Y, Sawayama Y, Tominaga S, Matsuo E, Yamasaki R, Inoue Y, Iwanaga M, Imanishi D, Tsushima H, Fukushima T, Imaizumi Y, Taguchi J, Yoshida S, Hata T, Tomonaga M: High expression of 67-kDa laminin receptor relates to the proliferation of leukemia cells and increases expression of GM-CSF receptor. *Exp Hematol*,2011;39(2):179-186.e4.
- 宮崎泰司 : 6. 成人治療関連骨髄異形成症候群 (MDS) / 白血病の予後因子と治療戦略. *血液フロンティア*,2010;20(6):875-882.
- 宮崎泰司 : 「骨髄異形成症候群」あなたの骨髄、血液細胞は大丈夫ですか? *がんサポート*,2010,87(8):34-37.
- 宮崎泰司 : MDS/AMLに対する新規治療薬. *細胞*, 2010,42(14):578-581.

- 波多智子、宮崎泰司：MDS の病型分類と予後スコアリングシステム。最新医学,2010;65(12):2490-2497.
- 宮崎泰司：骨髓異形成症候群。Medicina,2010;47(13):2162-2164.
- 宮崎泰司：MDS の診断と WHO 分類—実地診療で注意すべき点。血液・腫瘍科,2010;61(6):633-638.
- 宮崎泰司：The New Drug for Low / Int-1 Risk MDS with del(5q):del(5q)を伴う低リスクの骨髓異形成症候群に対する新規薬剤。(島崎千尋、宮崎泰司監修。ASH2009 MM&MDS p8-11) 2010.
- 宮崎泰司：MDS の予後はどのように決定する？造血器腫瘍治療 2 版 これは困ったぞ、どうしよう！(押味和夫監修、木崎昌弘、松村 到編集、(株)中外医学社 (東京)、p102-104)2010
- 宮崎泰司：58 歳の MDS(RAEB)。血球減少が進行してきた。さてどうしよう？造血器腫瘍治療 2 版 これは困ったぞ、どうしよう！(押味和夫監修、木崎昌弘、松村 到編集、(株)中外医学社 (東京)、p108-112)2010
- 宮崎泰司：【Ⅲ. 白血球系】 1. 骨髓系腫瘍における TET2 変異。Annual Review 血液 2011。(高久史磨、小澤敬也、坂田洋一、金倉 讓、小島勢二編集、(株)中外医学社 (東京)、p79-83) 2011

2. 学会発表

省略

G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定も含む)

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし

抗がん剤多剤耐性白血病細胞株における DNA 2 本鎖修復関連蛋白の解析

研究分担者 村手 隆 （名古屋大学医学部保健学科 教授）

研究要旨

抗がん剤多剤耐性白血病細胞株 K562/ADR とその親株 K562 との比較により、多剤耐性株では ABC transporter ばかりでなく non-homologous end joining (NHEJ) の各構成要素の蛋白レベルが上昇しており、活性が上昇していること、中でも DNA-PKcs の転写調節には転写因子 Sp1 の関与が重要であることを証明した。

A. 研究目的

骨髄異形成症候群ならびに急性白血病で遭遇する抗がん剤耐性機序における DNA 損傷修復機構 non-homologous end joining の関与を解析する。

域で特に GC に富んだ 5' 上流側の 50 bp の部分に着目して解析を進め、この領域と転写因子 Sp1 の関与が DNA-PKcs の転写にとって重要であることを証明した。

B. 研究方法

白血病細胞株 K562 および多剤耐性株 K562/ADR を用いて DNA-PKcs, Ku-70/80 ならびに DNA ligase IV の発現レベル、各細胞株のダウノルビシン IC50 濃度での DNA 2 本鎖切断の程度、DNA-PKcs の転写調節機序をプロモーターアッセイにて解析する。

D. 考察

我々の解析により白血病の抗がん剤耐性機序に non-homologous end joining (NHEJ) の活性化の関与が明らかとなり、それは DNA-PKcs を始めとする各構成要素の発現増加によること、DNA-PKcs では転写調節機序に転写因子 Sp1 の関与が重要である事が明らかとなった。K562/ADR では Sp1 タンパクの増加も認められ、これが DNA-PKcs を始め non-homologous end joining 各構成要素の増加につながっていることが示唆された。

C. 研究結果

K562 細胞株に比して MDR 陽性の K562/ADR 株では NHEJ の構成要素である DNA-PKcs, Ku-70/80 ならびに DNA ligase IV の蛋白レベルが増加しており、K562 と K562/ADR 各々の daunorubicin (DA) IC50 レベルで解析しても、前者では 2 本鎖 DNA 切断のマーカーである γ H2AX の発現が有意に増加していた。DNA-PKcs は mRNA レベルの増加も確認され、5'-promoter 領域では 5' 上流 770 bp ほどに主なプロモーター活性が存在していた。我々はこの領

E. 結論

抗がん剤の耐性機序の一つに DNA 2 本鎖損傷修復機序の non-homologous end joining の関与が示唆される。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 投稿準備中

2. 学会発表

- Kawahara, S., Nakamura, M., Murate, T., Hara, A., Nozawa, Y., Banno, Y.; Sphingosine kinase regulates oxaliplatin sensitivity of human colon cancer cells through ceramide accumulation and CD44 expression. 51st International Conference of the Bioscience of Lipids September 8-11, 2010, Bilbao, Spain

G. 知的財産権の出願・登録状況（予定も含む）

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし

臨床調査個人票からみた再生不良性貧血の治療状況

研究分担者 杉田 稔（東邦大学医学部社会医学講座衛生学 教授）

島田直樹（昭和大学医学部公衆衛生学 准教授）

研究要旨

わが国の再生不良性貧血患者の治療状況について、臨床調査個人票の個票データを解析して検討した。具体的には、臨床調査個人票で治療状況が調査されている 2003 年度途中から 2009 年度までを解析対象として、新規申請患者、継続申請患者の各々について、①各種治療法の選択状況、②性別、年齢、病型、重症度と各種治療法の選択状況との関連、を検討した。その結果、新規申請患者と継続申請患者とでは各種治療法の選択状況に相違が認められた。また、各種治療法の選択状況には年齢、病型、重症度が関連しており、年齢、重症度との関連については、ほぼ一般的な治療方針に沿って治療法が選択されていると考えられた。今後は年次推移、治療効果についても検討したいと考える。

A. 研究目的

わが国の再生不良性貧血患者の治療状況について、臨床調査個人票の個票データを解析して検討する。

察、アンドロゲン療法、免疫抑制療法、造血細胞移植療法、その他の治療法（成分輸血、サイトカイン類、上記以外の治療）から複数選択となっている。治療法を選択した場合には治療効果を著効、有効、無効、不明から選択することとなっている。

B. 研究方法

再生不良性貧血の臨床調査個人票において治療状況を調査するようになったのは 2003 年度の途中に現在の様式に変更されてからなので、2003 年度から 2009 年度までの現在の様式の臨床調査個人票の個票データを解析対象とした。入力された個票数、当該年度の医療受給者証所持者数および入力率、登録者証所持者数は表 1 の通りである。

新規申請患者、継続申請患者の各々について、①各種治療法の選択状況、②性別、年齢、病型、重症度と各種治療法の選択状況との関連、を検討した。年齢は後述する治療指針に合わせて 19 歳以下、20 歳以上 39 歳以下、40 歳以上の 3 群に分類した。また病型は特発型、二次性、特殊型の 3 種類（複数選択）に分類し、重症度は後述する治療指針に合わせて Stage1～2、Stage3～5 の 2 群に分類した。

（倫理面への配慮）

本研究では、個人情報を使用しない。

治療状況は、新規申請患者においては「現在の治療状況（今後 6 ヶ月以内の予定の治療も含む）」、更新申請患者においては「現在の治療状況（最近 1 年間の状況）」として質問されており、無治療で経過観

C. 研究結果